

**ÜBER DIE AUSSCHIEDUNG VON
PREGNANDIOL IM HARN
BEI MÄDCHEN MIT PUBERTAS PRAECOX**

Paul Späth

1976

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

ÜBER DIE AUSSCHIEDUNG VON PREGNANDIOL IM HARN
BEI MÄDCHEN MIT PUBERTAS PRAECOX

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul Späth

Dillingen

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.08.1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

1. 1	Vorbemerkung	Seite	1
1. 2	Fragenstellung	Seite	2
1. 3	Gewidmet	Seite	3
1. 4	Wort zur Fragestellung	Seite	4
1. 5	meinem Bruder	Seite	5
1. 6	Dr. jur. Peter Späth	Seite	6
	(1928 - 1974)		
1. 7	Die Fragestellung	Seite	7
1. 8	Fragenstellung	Seite	8
1. 9	Abbildung des Problems	Seite	9
1. 10	Die Bedeutung des Problems	Seite	10
1. 11	Die Fragestellung	Seite	11
1. 12	Die Fragestellung	Seite	12
1. 13	Die Fragestellung	Seite	13
1. 14	Die Fragestellung	Seite	14

Inhaltsverzeichnis

§ 1	Einleitung	Seite	1
§ 2	Fragestellung	Seite	4
§ 3	Untersuchungsgut	Seite	8
§ 4	Methode der Pregnandiolbestimmung	Seite	12
§ 5	Zuverlässigkeitskriterien	Seite	15
§ 6	Die Pregnandiolausscheidung der Kontrollgruppe	Seite	18
§ 7	Die Pregnandiolausscheidung der Indexgruppe	Seite	21
§ 8	Vergleich der Pregnandiolaus- scheidung zwischen Kontroll- gruppe und Indexgruppe	Seite	24
§ 9	Die Bestimmung der Normalwerte für die Pregnandiolausscheidung im Prämenarchealter	Seite	30
§ 10	Die Pregnandiolausscheidung bei Ovarialtumoren	Seite	36
§ 11	Darstellung der Pregnandiolaus- scheidung als Wachstumsvorgang	Seite	39
§ 12	Zusammenfassung	Seite	44

§ 1 Einleitung

Die Pubertätsperiode ist diejenige Entwicklungsphase, in der sich die sekundären Geschlechtsorgane ausbilden und die Gonaden ihre Reifung erhalten. Rasse, Geographie, Vererbung, Lebensweise und Ernährung können den Ablauf der Pubertät beeinflussen. Bei Mädchen liegt der Beginn heute normalerweise zwischen dem 8. und dem 14. Lebensjahr.

Der zeitliche Verlauf der physiologischen Pubertätsentwicklung beim Mädchen ist aus der folgenden Tabelle von A. Prader ersichtlich (Einteilung der Brust- und Pubesstadien nach J.M. Tanner, 1962):

Alter (Jahre)	Körperliche Merkmale
vor 8	infantile Verhältnisse
10-11	Brustknospen = Thelarche (Bruststadium 2) Zunahme des Längenwachstums Reifung der Vaginalschleimhaut
11	erste Pubes = Pubarche (Pubesstadium 2) erstes Daumensesambein
11-12	starkes Wachstum des äußeren und inneren Genitale
12-13	Pubes- und Bruststadium 3 stärkstes Längenwachstum
13	Menarche, unregelmäßige anovulatorische Menses Axillarbehaarung Pubes- und Bruststadium 4
14-15	regelmäßige ovulatorische Menses Möglichkeit einer Gravidität Pubes- und Bruststadium 5
16-17	Epiphysenschluß und Wachstumsstillstand

Einen Überblick über die Literatur, die sich mit der Reihenfolge der somatischen Veränderungen während der sexuellen Reifung befaßt, geben Reiter und Kulin (1972) sowie Root (1973). Die wichtigsten Arbeiten zu diesem Thema stammen von Marshall und Tanner (1969) sowie Tanner (1962, 1969, 1972).

Ausgelöst wird die Pubertät auf hormonalem Wege über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Nebennierenrindenachse. Vor der Pubertät ist die Gonadotropin- und Sexualsteroidkonzentration niedrig, erreicht aber während der Pubertät die normalen Erwachsenenwerte. Die Sexualhormone im Plasma sind nur umständlich zu bestimmen. Einfacher und zuverlässig können aber im Harn die Metabolite der Sexualhormone bestimmt werden: 17-Ketosteroide, Östrogene und Progesteronmetabolite.

Der in unserem Zusammenhang besonders interessierende Hauptmetabolit des Progesterons, das Pregnandiol, wird vor der Pubertät in nur geringen Mengen ausgeschieden, um mit Beginn der Menarche anzusteigen, ohne aber die Werte des späteren Erwachsenenalters jetzt schon zu erreichen.

Lorain und Bell (1971) haben jeweils für 3 Monate im Jahr die täglichen Pregnandiolausscheidungswerte im Urin bei 4 Mädchen vom 11.-14. Lebensjahr kontrolliert. Im 11. Lebensjahr fanden sie Pregnandiolwerte unter 300 µg/24 Std. und keine Anzeichen einer cyclischen Ausscheidung. Im 12. Lebensjahr lagen die Werte ebenfalls um 300 µg/24 Std. und es fanden sich einige Hinweise auf eine cyclische Ausscheidung. Im 13. Lebens-

jahr waren die Werte etwas höher als in den ersten beiden Jahren und es ließen sich Anzeichen einer cyclischen Ausscheidung feststellen. Die Menarche trat bei drei der Mädchen im 14. Lebensjahr, bei einem im 15. Lebensjahr ein.

Die für die 2. Cyclushälfte typisch hohen Pregnandiolausscheidungswerte treten erst 1-2 Jahre nach der Menarche mit dem Übergang von anovulatorischen zu ovulatorischen Cyclen auf (Prader).

Die Pregnandiolausscheidungswerte im Erwachsenenalter betragen 0,44 (0,16-0,84) mg/24 Std. in der Proliferationsphase und 2,52 (1,180-4,100) mg/24 Std. in der Sekretionsphase (Göbel und Cyran).

§ 2 Fragestellung

Von einer Pubertas praecox bei Mädchen spricht man, wenn die ersten sekundären Geschlechtsmerkmale vor Vollendung des 6. Lebensjahres auftreten oder das Menarchealter weniger als 8 Jahre beträgt (Blunck und Bierich, Blunck et alii, Fanconi, Prader, Royer, Seckel, Wilkins).

A. Prader teilt die Pubertas praecox bei Mädchen folgendermaßen ein:

	Hormonbefunde			Mammæ, Genital- entwicklung, Menses	Pubes- behaarung
	Erhöhte Gonado- tropine	Erhöhte 17-Keto- steroid	Erhöhte Oestrogene		
1. <i>Hypothalamische Pubertas praecox</i>					
a) idiopathisch, konstitutionell	+	+	+	+	+
b) organische Hirnstörungen	+	+	+	+	+
c) fibröse Knochendysplasie	+	+	+	+	+
d) hormonale Überlappung	+	+	+	+	+
2. <i>Gonadotropinproduzierende Tumoren</i> Chorionepitheliom, Teratom	+++	+ / ++	+ / ++	+	+
3. <i>Sexualhormone produzierende Tumoren</i> oder Hyperplasien					
a) Nebennierenrinde (adrenogenitales Syndrom)	0	+++	+	0	+
b) Ovarien (Granulosazelltumoren u. a.)	0	+ / ++	++	+	+
4. <i>Exogene Hormonzufuhr</i>					
a) Oestrogene	0	+ / ++	++	+	0 / +
b) Anabole Steroide	0	+ / ++	0 / +	0	+

Berücksichtigt man die Lokalisation der für die vorzeitige Pubertät verantwortlichen Störungen, so kann man folgende Unterteilung vornehmen:

Bei der Pubertas praecox vera kommt es im Hypothalamus zu einer vorzeitigen Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons.

Bei der Pseudopubertas praecox stammen die für die vorzeitige Pubertät verantwortlichen Hormone aus Tumoren, aus krankhaft veränderten Drüsen oder wurden von außen in den Körper gebracht.

Ferrier et alii beziehen in ihre Untersuchungen über Größenwachstum und Hormonausscheidung bei Pubertas praecox die prämatüre Pubarche und Thelarche ein. Wir folgen in unserer Untersuchung diesem Beispiel und belegen den übergeordneten Begriff für Pubertas praecox, prämatüre Thelarche, prämatüre Pubarche sowie frühnormale Pubertät mit dem Namen Pubertas praecox im weiteren Sinne, kurz P.p.i.w.S. genannt.

Der vorliegenden Arbeit liegen folgende Fragestellungen zugrunde:

1. Beschreibung der Pregnandiolausscheidung im Urin bei klinisch gesunden Mädchen vor der Pubertät.
2. Bestimmung des Harnpregnandiols bei Fällen von P.p.i.w.S.

Die Literatur über die pathologischen Zustände, bei denen Pregnanliolerhöhungen vorkommen, wird von Langecker und Damrosch diskutiert.

Über Hormonbefunde bei Pubertas praecox liegt eine umfangreiche Literatur vor. Aus der Physiologie der normalen Pubertät kann man schließen, daß bei der Pubertas praecox in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Nebennierenrindenachse Regulationsstörungen oder pathologisch-anatomische Veränderungen vorliegen müssen. In beiden Fällen ist zu vermuten, daß sich die Störungen auch in abnormen Hormonbefunden äußern. Eine schematische Übersicht über die Hormonbefunde bei Pubertas praecox ist der wiedergegebenen Tabelle von A. Prader zu entnehmen. Dabei ist einschränkend zu sagen, daß es sich bei den in der Tabelle erhöhten Gonadotropin-, 17-Ketosteroid- und Östrogenwerte bei der hypothalamischen Pubertas praecox eher um ein theoretisches Postulat, denn um generell bestätigte empirische Befunde handelt. Diese erhöhten Hormonwerte kommen zwar vor, sind aber, wie Sigurjonsdottir et al. und viele andere Autoren zeigen konnten, bei vielen Fällen von hypothalamischer Pubertas praecox nicht dauernd vorhanden.

Untersuchungen über Pregnanliolerhöhungen bei idiopathischer Pubertas praecox, prämaturer Thelarche und prämaturer Pubarche liegen kaum vor. Ramos et al. fanden bei 14 Fällen von Pubertas praecox (darunter kein Fall eines Ovarialtumors) eine Erhöhung des Pregnanliols nur in einem einzigen Fall.

Das Schrifttum über hormonaktive Ovarialtumoren ist sehr umfangreich. Einen Überblick über diese Literatur geben Zangeneh et al.

Bekannt und ausgiebig untersucht sind die Pregnandiol-erhöhungen bei Granulosa-Thecazelltumoren (Seckel und Plotz, Zangeneh et al., und Iturzaeta et al.).

Die Tatsache, daß Pregnandiolbestimmungen bei Pubertas praecox, mit Ausnahme der Ovarialtumoren, kaum durchgeführt und nur sehr selten pathologische Ergebnisse gefunden wurden, veranlaßte uns, eine Untersuchung der Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Urin bei einer Stichprobe von P.p.i.w.S. und bei einer Kontrollgruppe aus einer Normalpopulation durchzuführen.

Die quantitative Präzisierung unserer Fragestellung, die es uns erst erlaubt, Hypothesen zu bilden und Hypothesen zu testen, formulieren wir im § 3 im Anschluß an die Besprechung unseres Untersuchungsgutes.

§ 3 Untersuchungsgut

Untersucht wurde der Pregnan diolgehalt im 24-Std.-Urin von 21 Mädchen im Alter von 2-10 Jahren, die in den Jahren 1970-1972 in der Universitätskinderklinik München untersucht wurden und bei denen die Diagnose Pubertas praecox gestellt wurde.

Nähere Angaben über unser Patientenkollektiv werden in Abb. 1 wiedergegeben.

Daneben wurde die Pregnan diol ausscheidung im 24-Std.-Urin bei einer Kontrollgruppe, bestehend aus 11 gesunden Mädchen im Alter zwischen 3 und 11 Jahren, bestimmt.

Nähere Angaben über diese Kontrollgruppe sind aus der Abb. 3 in § 6 zu ersehen.

Die Fälle 2, 5, 7, 8 und 14 standen zum Zeitpunkt der Urinuntersuchung unter der Behandlung mit Cyproteronacetat.

Bei den Fällen 7 und 10 waren Krampfanfälle vorhanden. Wir vermuten deshalb, daß es sich dabei um Fälle von neurogener Pubertas praecox handelt.

Bei Fall 11 handelt es sich um eine Pseudopubertas praecox. Bei der Patientin wurde ein Ovarialtumor entfernt und histologisch als Granulosazelltumor verifiziert.

Abb. 1: Angaben über die Mädchen mit Pubertas praecox im weiteren Sinne

Nr.	Name	Alter	Länge	Ostifika- tions- alter	Genital- blutungen im Alter von	Brustdrüsen- körper (Ø in cm) bzw. Stadium	Pubes- stadium	Crines- stadium	Östrogen- effekt im Vaginal- abstrich	Gonado- tropine	Zusätzliche Erkrankungen	Therapeutische bzw. diagnostische Maßnahmen
(Jahre)	(cm)	(Jahre)	(Jahre)	(Jahre)	(Jahre)							
1	I.M.	2 3/12	88	3 2/12	-	11.5/re.5	-	-	neg.	neg.	-	Op. v. Ovarialzysten (30.09.69)
2	S.K.	2 5/12	100	4 4/12	7/12	11.4/re.4	II	I	pos.	-	-	Gestafortin, Cyproteronacetat
3	F.H.	3 1/12	98	3 1/12	-	11.6/re.7	-	-	neg.	neg.	-	Op. v. Ovarialzysten (25.03.70)
4	H.E.	3 2/12	99	2 4/12	-	11.4/re.5	I	-	pos.	12 IE/1	-	Gestafortin, Cyproteronacetat
5	M.M.	3 3/12	108	7 10/12	3 7/12	11.6/re.6	I	I	pos.	neg.	-	Primobolan Cyproteronacetat
6	M.B.	4 5/12	94	3 6/12	-	I	II	I	pos.	12 IE/1	Minderwuchs Kraupfanfälle, Stra- bismus convergens	Gestafortin, Cyproteronacetat PE eines Ovars (25.11.66)
7	D.M.	5 4/12	122	9 5/12	-	11.7/re.7	I	I	pos.	50 IE/1	-	Ovarektomie re. wegen eines Granulosazelltumors (24.08.71)
8	H.F.	5 5/12	139	10 6/12	5 3/12	11.6/re.6	I	I	pos.	12 IE/1	-	Cyproteronacetat
9	R.C.	6	123	-	-	I	II	-	norm.	pos.	-	Gestafortin, Cyproteronacetat
10	B.M.	6 3/12	124	6 3/12	-	I	II	-	norm.	50 IE/1	-	PE eines Ovars (25.11.66)
11	G.I.	6 4/12	135	11 7/12	6 4/12	11.9/re.9	III	I-II	-	neg.	-	Ovarektomie re. wegen eines Granulosazelltumors (24.08.71)
12	Z.K.	7 2/12	115	-	-	keiner	I	I	-	neg.	Adipositas	Cyproteronacetat
13	T.A.	8 1/12	130	8 11/12	-	keiner	II-III	II	-	50 IE/1	Struma parenchymatosa	Cyproteronacetat
14	K.G.	8 2/12	142	11 8/12	8 5/12	11.9/re.9	III	II-III	-	50 IE/1	-	Cyproteronacetat
15	R.M.	8 2/12	124	7	-	11.4/re.-	I-II	-	norm.	neg.	Häm. Vaginitis, Großwuchs	Cyproteronacetat
16	H.R.	8 7/12	140	10 5/12	8 7/12	11.6/re.6	I	I	norm.	50 IE/1	-	Cyproteronacetat
17	V.P.	9	158	16 5/12	9	11.6/re.6	II	I	pos.	12 IE/1	-	Cyproteronacetat
18	G.G.	9 3/12	145	12 5/12	9 3/12	11.9/re.9	III	I	-	25 IE/1	-	Cyproteronacetat
19	L.G.	9 6/12	144	12 9/12	-	IV	V	IV	-	-	-	Cyproteronacetat
20	K.R.	9 7/12	140	-	-	-	-	-	-	-	-	Cyproteronacetat
21	K.S.	10 7/12	152	-	-	-	-	-	-	-	-	Cyproteronacetat

Sämtliche Angaben in der Tabelle beziehen sich auf den Zeitpunkt der Urinuntersuchung

Anhand der uns zur Verfügung stehenden Daten konnten wir die Mehrzahl unserer Patientinnen nicht sicher nach der in der Einleitung wiedergegebenen pathogenetischen Einteilung der Pubertas praecox von A. Prader klassifizieren.

In Anbetracht dieser diagnostischen Schwierigkeiten haben wir für unser Patientenkollektiv den pathogenetisch indifferenten und rein beschreibenden Begriff Pubertas praecox im weiteren Sinne eingeführt. Diese Definition erlaubt es uns, quantitative Hypothesen über unser Patientenkollektiv aufzustellen und diese Hypothesen statistisch zu testen.

Aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung führen wir folgende Konvention ein: Das Patientenkollektiv mit dem Merkmal P.p.i.w.S. nennen wir Indexgruppe und das Patientenkollektiv, bestehend aus klinisch gesunden Mädchen, nennen wir Kontrollgruppe.

Aus der Literatur ist bekannt, daß bei Fällen von Pseudopubertas praecox die Pregnandiolausscheidung im Urin erhöht sein kann (Seckel und Plotz, Iturzaeta et alii, Zangeneh und Kelley). Deswegen schließen wir Fall 11 aus der Indexgruppe aus und behandeln ihn gesondert.

Somit besteht die Indexgruppe nur aus Fällen, bei denen nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung nicht bekannt ist, ob die Pregnandiolausscheidung im Urin erhöht ist.

Unsere bisherigen Überlegungen veranlassen uns, die eingangs erwähnte Fragestellung unserer Arbeit umzuformulieren und folgendermaßen zu präzisieren:

1. Ist die Pregnandiolausscheidung der Indexgruppe im Vergleich mit der Pregnandiolausscheidung der Kontrollgruppe erhöht?
2. Ist bei Fall 11, dem einzigen Vertreter der Pseudopubertas praecox, die Pregnandiolausscheidung im Urin erhöht?
3. Um die Fragen 1 und 2 beantworten zu können, müssen wir zuerst die Parameter bestimmen, welche die Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Urin der Kontrollgruppe beschreiben.
4. Läßt sich die Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Urin im Prämenarchealter in Abhängigkeit von Alter oder Körpergröße in einen übersichtlichen funktionalen Zusammenhang bringen, insbesondere als Wachstumsvorgang darstellen?

§ 4 Beschreibung der angewandten Methode zur Bestimmung des Pregnandiols im 24-Std.-Urin

Enzymatische Spaltung der Glucuronide:

Von der Menge des 24-Std.-Urins wurden 25 ml mit Essigsäure auf pH 6 eingestellt und mit 2,5 ml 1 mol. Acetatpuffer pH 5,4 stabilisiert. 20 000 c.p.m. H^3 Pregnandiol als interner Standard, 5 ml Glucuronidase (Ketodase) und 0,125 ml Chloroform wurden hinzugegeben. Die Inkubation erfolgte bei 37 Grad C für 48 Stunden.

Ätherextraktion und Waschen der Ätherextrakte:

Die Extraktion erfolgte mit 2 x 50 ml Diäthyläther. Der Ätherextrakt wurde 2 x mit je 50 ml gesättigter Na_2CO_3 und 2 x mit je 30 ml Aqua dest. gewaschen. Die Extrakte wurden durch Filter mit Na_2SO_4 in Kolben überführt. Der Äther wurde am Rotationsverdampfer abgedampft.

Säulenchromatographische Trennung an Aluminiumoxyd:

Zur säulenchromatographischen Reinigung und Trennung der Steroide wurden Säulen mit 20 cm Länge und 10 mm Durchmesser verwendet, die mit 2,7 g Al_2O_3 (Merck), teildeaktiviert mit 3% H_2O , gefüllt wurden. Die Proben-

extrakte wurden in 2 x 5 ml Benzol aufgenommen und auf die Aluminiumoxydsäule aufgebracht. Die Eluation wurde mit 25 ml 0,8 % Äthanol in Benzol und dann mit 15 ml 3 % Äthanol in Benzol durchgeführt. Die 15 ml der letztgenannten Fraktion enthielten Pregnandiol und wurden aufgefangen. Sie wurden, nach Zugabe von 25 µg Östradiolmethyläther als internem Standard, im Rotationsverdampfer eingedampft. Mit 3 ml Essigsäureäthylester wurde wieder aufgenommen und in 10 ml Spitzgläser mit Schliffstopfen überführt. Der Essigsäureäthylester wurde anschließend mit Stickstoff abgeblasen.

Silylieren der Probe:

Dazu wurden die trockenen Probenextrakte in je 0,1 ml N-Methyl-N-trimethylsilyl-trifluoracetamid gelöst. Es folgte eine Inkubation von 1 Stunde Dauer bei 60 Grad C. Anschließend wurde das Silyliergemisch mit Stickstoff abgeblasen.

Ebenso wurde bei der Silylierung des Standards verfahren, der aus 25 µg Pregnandiol und 25 µg Östradiolmethyläther als internem Standard bestand.

Gaschromatographische Bestimmung:

Die so gewonnenen Trimethylsilyläther des Pregnandiols wurden in je 100 µl Isooctan gelöst. Davon wurden 5 µl in die Trennsäule des Gaschromatographen injiziert. Die gaschromatographische Bestimmung wurde mit einem Packard Gaschromatograph Modell 7820 durchgeführt.

Parameter für die gaschromatographische Bestimmung:

1. Trägergas: N_2 (Linde) nachgereinigt
2. Gasfluß: 40 ml/min
3. Empfindlichkeit: 1×10^{-9} A
4. Säulentemperatur: 210° C
5. Säule: 1,8 m Säule ($\emptyset$ 4 mm) mit 3% OV 225 auf Gaschrom
6. Detektor: Flammenionisationsdetektor
7. Papiergeschwindigkeit 5 mm/min
8. Retentionszeit für Pregnandioltrimethylsilyläther: 8,2 min

§ 5 Zuverlässigkeitskriterien

Ergebnisse laboratoriumsmäßiger Untersuchungen können auf verschiedene Art verfälscht werden. So kommen Fehler beim Sammeln, Aufbewahren und bei der Verarbeitung des Untersuchungsmaterials vor. Ablesefehler z.B. beim Pipettieren sind nie ganz zu vermeiden. Die Kenntnis der Zuverlässigkeit der von uns verwendeten Methode zur Bestimmung des Pregnandiols im Urin ist deshalb von allergrößter Bedeutung für die Beurteilung der Ergebnisse unserer Arbeit. Die Zuverlässigkeit einer Methode ist nur schwer zu definieren, da sie von einer Reihe von Faktoren abhängt. In jedem Fall aber sollten die Zuverlässigkeitskriterien quantitativer Natur sein. Die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung der von uns zur Pregnandiolbestimmung verwendeten Methode werden im Folgenden besprochen.

1. Spezifität (specificity):

Unter der Spezifität versteht man die Erfassung einer bestimmten chemischen Substanz mit Ausschluß anderer. Die Spezifität der von uns verwendeten Methode ist gegeben durch die Säulenchromatographie und die Gaschromatographie. Bei der Bestimmung der Retentionszeit des Urinpregnandiols und des authentischen Pregnandiols ergaben sich keine Differenzen. Wurde dem Urin authentisches Pregnandiol zugesetzt, so erschien der entsprechende Peak erhöht, ohne daß

an anderer Stelle neue Peaks auftraten. Der Peak für Pregnandiol erschien getrennt von Androsteron, Dehydroepiandrosteron, Ätiocholanolon und Pregnantriol.

2. Richtigkeit (accuracy)

Unter der Richtigkeit einer Methode versteht man die exakte quantitative Erfassung der tatsächlich im Urinmaterial vorliegenden Menge (dabei soll der systematische Fehler ausgeschaltet werden). Kontrolliert wurde die Richtigkeit der von uns angewandten Methode durch Wiederauffindungsversuche.

Es wurde anhand von 12 Versuchen die Wiederfindung von 25 µg Standard-Pregnandiol geprüft. Die 25 µg wurden in je 25 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgelöst und dann allen Schritten des normalen Untersuchungsganges unterworfen. Abb. 2 zeigt die in 12 Ansätzen gewonnenen Wiederfindungsraten.

Abb.2: Tabelle mit Wiederfindungsraten bei 12 Ansätzen

Analyse	zugesezte Menge Pregnandiol (µg)	bestimmte Menge Pregnandiol (µg)
1	25	30
2	25	29
3	25	27
4	25	24
5	25	27
6	25	26
7	25	29
8	25	29
9	25	22
10	25	25
11	25	21
12	25	22

Das arithmetische Mittel $\bar{x}$ der 12 Wiederfindungswerte lag bei 25,92 μg . Die Standardabweichung s betrug 3,12 μg .

3. Präzision (precision)

Die Präzision ist ein Maß für die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit der Methode. Sie wurde bestimmt durch den Variationskoeffizienten und durch Doppelbestimmungen.

- a) Der Variationskoeffizient wurde aus den in der Tabelle der Abb.2 wiedergegebenen Meßwerten nach der Formel

$$v = \frac{100 \cdot s}{\bar{x}} \quad \%$$

bestimmt.

Es ergab sich ein Variationskoeffizient von $V = 12,0 \%$

- b) Die Urinbestimmungen aller 32 Probanden wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt. Bei Pregnandiolausscheidungswerten von weniger als 50 $\mu\text{g}/24$ Std. betrugen die Differenzen zwischen den beiden Analysen bei 9 Fällen weniger als 10 %, bei 4 Fällen weniger als 20 % und bei 2 Fällen weniger als 30 %. Bei Pregnandiolausscheidungswerten von mehr als 50 $\mu\text{g}/24$ Std. betrugen die Differenzen bei 13 Fällen weniger als 10 %, bei 2 Fällen weniger als 20 % und bei 2 Fällen weniger als 30 %.

§ 6 Die Pregnandiolausscheidung der Kontrollgruppe

Aus einer Stichprobe, bestehend aus 11 gesunden Mädchen, bei denen die Menarche noch nicht eingetreten war, wurde die Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Urin bestimmt. Die Meßwerte, die aus dieser Stichprobe gewonnen wurden, werden in der Tabelle in Abb.3 wiedergegeben.

Abb.3: Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Harn bei gesunden Mädchen im Alter zwischen 3 und 11 Jahren

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Pregnandiolmittelwert (μ g/24 Std.)
1	Z.B.	3 7/12	101	15	16
2	S.B.	5	111	17,5	25
3	S.B.	5 3/12	111	21	22
4	L.B.	6 2/12	117	18	60
5	F.B.	7 3/12	122	21	39
6	F.G.	9 8/12	136	28	103
7	D.C.	9 9/12	154	45	182
8	D.M.	10 8/12	156	55	182
9	F.U.	11 2/12	140	34	81
10	M.G.	11 4/12	126	23	55
11	W.C.	11 6/12	155	53,5	199

Aus der Tabelle geht hervor, daß wir die Pregnandiolausscheidung als Funktion der unabhängigen Variablen Alter, Größe und Gewicht darstellen können. Ein Blick auf die Tabelle läßt vermuten, daß es sich um eine monoton wachsende Funktion handelt.

Durch die log. Transformation der Pregnandiolwerte machen wir den Versuch, die Regressionskurve zu einer Regressionsgeraden $y = b + mx$ zu glätten.

Diese Hypothese wird nun statistisch getestet.

Ein Maß des linearen Zusammenhanges zwischen x und y ist der Produktmoment-Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}, \text{ mit } \bar{y} = \frac{\sum y_i}{n} \text{ und } \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

nach Bravais und Pearson.

Eine nahezu vollständige Korrelation mit einem $r = 0,97$ ergibt sich, wenn die Größe als die unabhängige Variable genommen wird. Für die unabhängigen Variablen Gewicht ($r = 0,88$) und Alter ($r = 0,86$) sind die Korrelationskoeffizienten etwas weniger gut, aber dennoch sehr hoch.

Der lineare Zusammenhang zwischen der Körpergröße und den dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte sowie zwischen dem Alter und den dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte ist hochsignifikant. Die Nullhypothese, daß der jeweilige Korrelationskoeffizient eine Zufallsabweichung von der Korrelation Null in der Grundgesamtheit sein kann, testet man nach R.A. Fisher anhand der t-Verteilung mit $n - 2$ (also in unserem Falle 9) Freiheitsgraden. Die Nullhypothese wird auf dem Signifikanzniveau $p < 0,001$ verworfen.

Wegen der sehr hohen Korrelation zwischen der Körpergröße und den dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte verwenden wir im weiteren Verlauf unserer Untersuchung vor allem diese Meßwerte.

Der funktionale Zusammenhang zwischen Alter und Pregnandiolgehalt interessiert uns deshalb, weil uns hier Vergleichswerte aus der Literatur zur Verfügung stehen. Darauf kommen wir im § 9 zurück.

Die Parameter der Regressionsgeraden für die Variablen K ö r p e r g r ö ß e und dekadische Logarithmen der Pregnandiolwerte schätzen wir mit den folgenden Normalgleichungen:

$$m = \frac{\sum (x_1 - \bar{x}) \cdot (y_1 - \bar{y})}{\sum (x_1 - \bar{x})^2} \text{ und} \\ b = \bar{y} - m\bar{x} .$$

Es ergibt sich: $m = 0,0194$ und
 $b = -0,7221$ und
 $y = -0,7221 + 0,0194 \cdot x$ als Gleichung
 der Regressionsgeraden.

Als Parameter der Regressionsgeraden für die Variablen A l t e r und dekadische Logarithmen der Pregnandiolwerte erhalten wir: $m = 0,00864$ und
 $b = 0,92700$.

Für die Regressionsgerade ergibt sich die Gleichung:
 $y = 0,92700 + 0,00864 \cdot x$.

Die soeben bestimmten Parameter der Regressionsgeraden verwenden wir im weiteren Verlauf unserer Untersuchung als Hauptmerkmale der Kontrollgruppe.

§ 7 Die Pregnanoliasscheidung der Indexgruppe

Aus einer Stichprobe, bestehend aus 20 Mädchen mit P.p. im weiteren Sinne, wurde die Pregnanoliasscheidung im 24-Std.-Urin bestimmt. Die Meßwerte, die aus dieser Stichprobe gewonnen wurden, werden in der Tabelle in Abb.4 wiedergegeben.

Abb.4: Pregnanoliasscheidung im 24-Std.-Harn bei Mädchen mit Pubertas praecox im weiteren Sinne

Nr.	Name	Alter	Klin. Diagnose	Gewicht	Größe	Pregnanliol- mittelwert aus den Doppelbe- stimmungen ($\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$)
		(Jahre)		(kg)	(cm)	
1	I.M.	2 3/12	Präm.Thelarche	11	88	16
2	S.K.	2 5/12	Pub. praecox	18	100	9
3	F.H.	3 1/12	Präm.Thelarche	15	98	23
4	H.E.	3 2/12	Pub. praecox	13	99	31
5	M.M.	3 3/12	Pub. praecox	19,8	108	14
6	W.B.	4 5/12	Pub. praecox	14	94	8
7	D.M.	5 4/12	Pub. praecox	23,7	122	25
8	H.F.	5 5/12	Pub. praecox	36	139	58
9	R.C.	6	Pub. praecox	26	123	52
10	B.M.	6 3/12	Pub. praecox		124	27
11	Z.K.	7 2/12	frühnorm.Pub.	20,5	115	18
12	T.A.	8 1/12	frühnorm.Pub.	36	130	55
13	K.G.	8 2/12	frühnorm.Pub.	33	142	60
14	R.M.	8 2/12	frühnorm.Pub.	19,6	124	26
15	H.R.	8 7/12	frühnorm.Pub.	37,8	140	35
16	V.P.	9	frühnorm.Pub.	42	158	69
17	G.G.	9 3/12	frühnorm.Pub.	31,5	145	77
18	L.G.	9 6/12	frühnorm.Pub.	38,5	144	224
19	K.R.	9 7/12	frühnorm.Pub.		140	99
20	K.S.	10 7/12	frühnorm.Pub.	51	152	235

Wir wollen auch hier die Pregnanidiolausscheidung als Funktion der unabhängigen Variablen Größe bzw. Alter darstellen. Die Vermutung, daß es sich abermals um eine monoton wachsende Funktion handelt, werden wir nun statistisch prüfen.

Durch eine logarithmische Transformation wurden die Regressionskurven abermals in Regressionsgeraden umgewandelt und die Produktmoment-Korrelationskoeffizienten nach Bravais und Pearson bestimmt.

Die Nullhypothese, daß die Korrelationskoeffizienten Zufallsabweichungen von der Korrelation Null in der Grundgesamtheit sein können, wird anhand der t-Verteilung mit 18 Freiheitsgraden auf dem Signifikanzniveau $p < 0,001$ verworfen.

Die Parameter der Regressionsgeraden für die Variablen Körpergröße und dekadische Logarithmen der Pregnanidiolwerte schätzen wir abermals nach den im § 5 erwähnten Normalgleichungen.

Es ergibt sich: $m = 0,0175$ und
 $b = -0,5813$ und somit
 $y = -0,5813 + 0,0175 \cdot x$
 als Gleichung der Regressionsgeraden.

Der Produktmoment-Korrelationskoeffizient beträgt:

$$r = 0,85$$

Als Parameter der Regressionsgeraden für die Variablen Alter und dekadische Logarithmen der Pregnandiolwerte erhalten wir:

$$\begin{aligned} m &= 0,00992 & \text{und} \\ b &= 0,80520 \end{aligned}$$

Für die Regressionsgerade ergibt sich die Gleichung:

$$y = 0,80520 + 0,00992 \cdot x$$

Der Produktmoment-Korrelationskoeffizient beträgt:

$$r = 0,79$$

Zu diesem Ergebnis ist allerdings eine Einschränkung zu machen. Möglicherweise ist die gute lineare Korrelation dadurch zu erklären, daß einige Probandinnen der Indexgruppe zum Zeitpunkt der Urinuntersuchung mit Cyproteronacetat behandelt wurden. Es ist durchaus denkbar, daß die bei diesen Fällen vielleicht vorhandenen hohen Pregnandiolwerte durch diese Behandlung heruntergedrückt wurden.

Wir haben nun die Parameter der Regressionsgeraden sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Indexgruppe bestimmt. Im folgenden Paragraphen werden wir die beiden Kollektive vergleichen.

§ 8 Vergleich der Pregnandiolausscheidung im 24-Std.- Urin zwischen Kontrollgruppe und Indexgruppe

In diesem Abschnitt vergleichen wir die Pregnandiol-ausscheidungswerte der Kontrollgruppe mit denen der Indexgruppe. Die wesentliche Aufgabe der Paragraphen 6 und 7 bestand darin, die beiden Gruppen mit Hilfe der Parameter ihrer Regressionsfunktionen zu beschreiben. Die Frage, ob sich die beiden Kollektive unterscheiden, engen wir dahingehend ein, ob sich die Parameter der zugehörigen Regressionsgeraden signifikant unterscheiden.

Exakte Verfahren zur Lösung dieses Problems erfordern eine umfangreiche Rechenarbeit. In unserem Falle können wir die Hypothese, ob sich die Parameter der beiden Patientenkollektive signifikant unterscheiden, mit Hilfe eines rechnerisch sehr einfachen Verfahrens global sofort prüfen.

Durch die log. Transformation der Meßwerte haben wir in den vorangehenden Abschnitten bei der Kontrollgruppe und der Indexgruppe die Regressionsgerade

$$Y = b + mx$$

der Pregnandiolwerte in Abhängigkeit von Alter und Körpergröße bestimmt.

Die Varianz der dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte wird in Abhängigkeit sowohl vom Alter als auch von der Körpergröße nach der Formel:

$$s^2 = \frac{1}{n - 2} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2$$

berechnet (Weber, S.332).

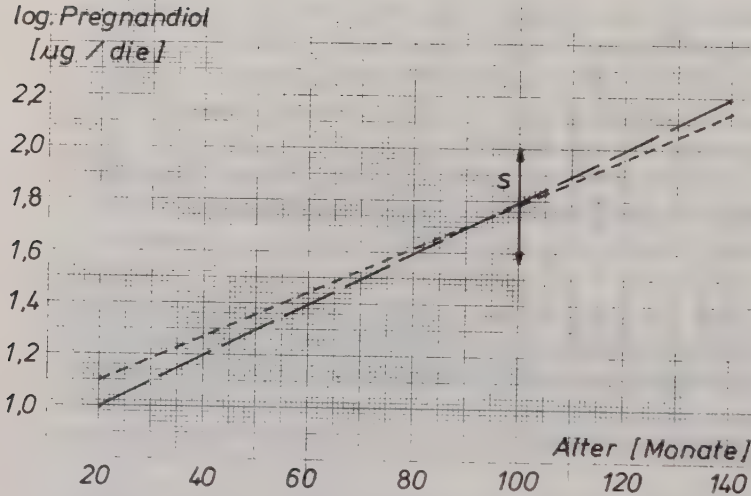
Für die Pregnandiolwerte in Abhängigkeit vom Alter beträgt damit die Standardabweichung $s = 0,21270$.

In der Abb.5 haben wir in Abhängigkeit vom Alter die Regressionsgeraden der Indexgruppe und der Kontrollgruppe mit der zugehörigen Standardabweichung wiedergegeben.

Im Altersbereich von 2-11 Jahren zeigt sich, daß für jede Altersstufe der Absolutwert der Differenz zwischen dem Erwartungswert der Indexgruppe und dem der Kontrollgruppe kleiner ist als die Standardabweichung $s = 0,21270$ der Kontrollgruppe.

Damit ist gezeigt, daß sich die Erwartungswerte der Kontrollgruppe und der Indexgruppe nicht signifikant unterscheiden.

Abb.5: Regressionsgeraden der Indexgruppe (langgestrichelt) und der Kontrollgruppe (kurzgestrichelt) mit Standardabweichung s



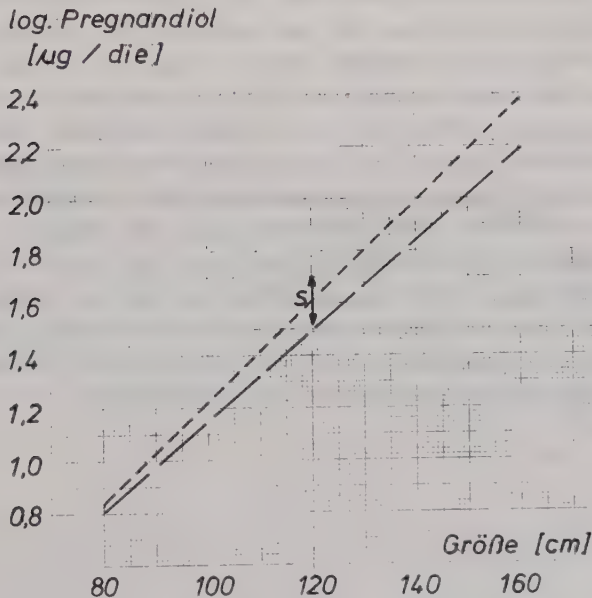
Die gleichen Überlegungen stellen wir nun für die Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit von der Körpergröße an. Für die Standardabweichung der Erwartungswerte der Kontrollgruppe errechnet sich $s = 0,09300$.

In der Abb.6 haben wir die Regressionsgerade der Kontrollgruppe mit der zugehörigen Standardabweichung und die Regressionsgerade der Indexgruppe wiedergegeben.

In dem Bereich der Körpergrößen von 80-150 cm liegt die Regressionsgerade der Indexgruppe unter der Regressionsgeraden der Kontrollgruppe.

Damit ist gezeigt, daß für jede Körpergröße der Erwartungswert der Indexgruppe nicht über dem der Kontrollgruppe liegt.

Abb.6: Regressionsgeraden der Indexgruppe (langgestrichelt) und der Kontrollgruppe (kurzgestrichelt) mit Standardabweichung s



Dieses einfache Verfahren erlaubt es uns sofort, die Nullhypothese, daß die Pregnandiolausscheidungswerte der Indexgruppe über denen der Kontrollgruppe liegen, definitiv abzulehnen.

Aus der Abb.5 ist ersichtlich, daß bei der Indexgruppe der Logarithmus der Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit vom Alter sich nicht vom Logarithmus der Pregnandiolausscheidung bei der Kontrollgruppe unterscheidet.

Im Gegensatz dazu zeigt die Abb.6, daß bei der Indexgruppe der Logarithmus der Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit von der Größe kleiner ist als der Logarithmus der Pregnandiolausscheidung bei der Kontrollgruppe.

Es ist zunächst nicht klar, wie dieser Unterschied erklärt werden kann. Es ist bekannt, daß Kinder mit Pubertas praecox größer sind als gesunde Kinder. Nach dem Somatogramm sind 9 der 20 Mädchen unserer Indexgruppe größer als die Normalpopulation. Wenn die Kontrollgruppe und die Indexgruppe sich bezüglich der Pregnandiolausscheidung für die gleichen Altersklassen nicht unterscheiden, und wenn die Kinder der Indexgruppe größer sind als die der Kontrollgruppe, dann ist zu erwarten, wie dies Abb.6 zeigt, daß der Logarithmus der Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit von der Größe bei der Kontrollgruppe größer ist als bei der Indexgruppe.

Diese Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der beiden Regressionsgeraden in Abb.6 ist aber deswegen bedenklich, weil wir hier das Ergebnis, das wir aus unseren Befunden erst gewonnen haben, schon voraussetzen.

Zusammenfassend können wir als Antwort auf die am Beginn unserer Arbeit gestellte erste Hauptfrage sagen, daß die Werte der Indexgruppe nicht über den Werten der Kontrollgruppe liegen. Als möglichen Fehler müssen wir berücksichtigen, daß einige Mädchen der Indexgruppe zum Zeitpunkt der Urinuntersuchung mit Cyproteronacetat behandelt wurden. Der durch diese Behandlung möglicherweise entstandene Fehler ist nicht abschätzbar.

§ 9 Die Bestimmung der Normalwerte für die Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Urin im Prämenarchealter

Da wir keinen signifikanten Unterschied bei den Pregnandiolausscheidungswerten zwischen Kontrollgruppe und Indexgruppe feststellen konnten, fassen wir beide Gruppen zu einem Kollektiv zusammen und errechnen die Regressionsgerade der Erwartungswerte für die dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte in Abhängigkeit von Körpergröße bzw. Alter.

Die Parameter dieser Regressionsgeraden bestimmen wir nach dem gleichen Verfahren wie im § 6, die zugehörigen Standardabweichungen nach dem gleichen Verfahren wie im § 8.

Die Regressionsgerade für die Körpergröße hat die Form

$$y = -0,6993 + 0,0188 \cdot x \quad \text{mit der}$$

zugehörigen Standardabweichung $s = 0,18610$.

Die Regressionsgerade für das Alter hat die Form

$$y = 0,85068 + 0,00935 \cdot x \quad \text{mit der}$$

zugehörigen Standardabweichung $s = 0,23216$

Geht man von diesen Regressionsgeraden aus, so kann man den physiologischen Normbereich für die Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit sowohl vom Alter als auch von der Größe im Prämenarchealter angeben.

Nach Marshall und Tanner (1969) tritt die Menarche im Alter von $13,5 \pm 2$ s ($s = 1,0$), also 11,5-15,5 Jahren ein.

Mit dem Eintritt der Menarche und der damit beginnenden zyklischen Tätigkeit der Gonaden verlieren die unten angegebenen physiologischen Grenzen für die Pregnandiolausscheidungen ihre Gültigkeit.

Lorain und Bell (1971) haben im 12. Lebensjahr nur Andeutungen für eine zyklische Ausscheidung von Pregnandiol gefunden, sichere Hinweise aber erst im 13. Lebensjahr.

Wenn wir daher als obere Altersgrenze für die Gültigkeit des Normbereichs der Pregnandiolausscheidungswerte das Alter von 11,5 Jahren angeben, liegen wir auf der sicheren Seite.

Die Tabelle in Abb.7 gibt die Erwartungswerte für die dekadischen Logarithmen der Pregnandiolausscheidungswerte in Abhängigkeit vom Alter bzw. von der Körpergröße wieder.

Abb.7: Erwartungswerte und Standardabweichungen der dekadischen Logarithmen der Pregnandiolausscheidungswerte für einzelne Altersstufen bzw. Größenklassen im Prämenarchealter

Alter (Monate)	Erwartungswert ($\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$)	Größe (cm)	Erwartungswert ($\mu\text{g}/24 \text{ Std.}$)
24	1.075	80	0.805
36	1.187	90	0.993
48	1.299	100	1.181
60	1.412	110	1.369
72	1.524	120	1.557
84	1.636	130	1.745
96	1.748	140	1.933
108	1.860	150	2.121
120	1.973		
132	2.085		
144	2.197		

Standardabweichung $s = 0.186$

Standardabweichung $s = 0.232$

Die beiden Abbildungen 8 und 9 geben die graphischen Darstellungen der Regressionsgeraden der Erwartungswerte mit den zugehörigen Standardabweichungen wieder. Den beiden Abbildungen ist zu entnehmen, ob beliebige dekadische Logarithmen der Pregnandiolwerte in Abhängigkeit vom Alter bzw. von der Körpergröße noch im Normalbereich liegen.

Abb.8: Regressionsgerade für die dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte in Abhängigkeit vom Alter mit zugehöriger Standardabweichung s

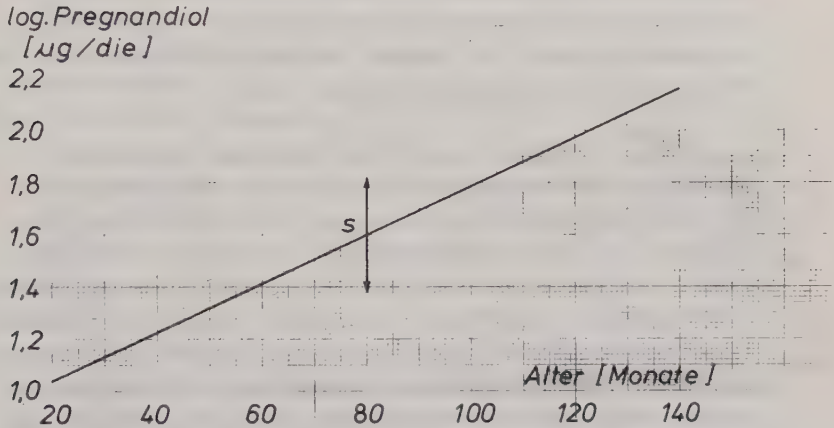
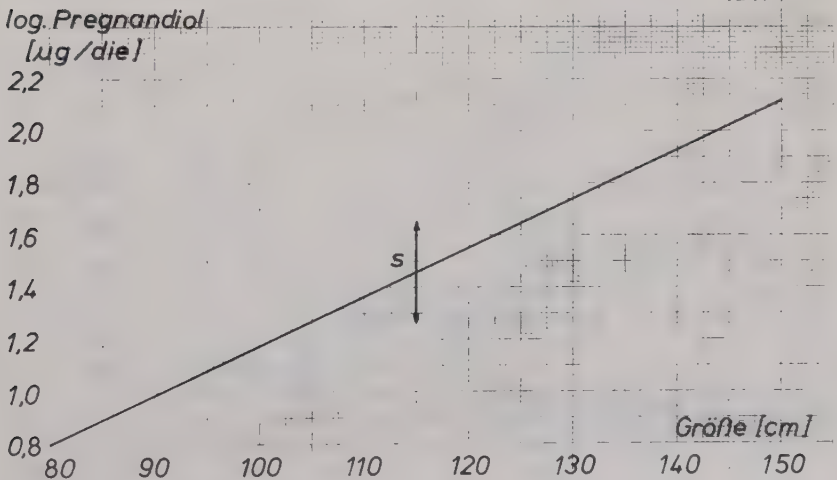


Abb.9: Regressionsgerade für die dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte in Abhängigkeit von der Körpergröße mit zugehöriger Standardabweichung s



Damit haben wir ein allgemeines Verfahren zur Beurteilung beliebiger Pregnandiolausscheidungswerte in der Hand.

Als unmittelbare Anwendung dieser Ergebnisse folgt, wie wir im folgenden Kapitel zeigen, daß der Pregnandiol-ausscheidungswert bei unserer Patientin mit dem Ovarial-tumor weit über dem Normalbereich liegt.

Gleispach (1973) hat die Mittelwerte und Standardabweichungen der Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Urin für das chronologische Alter vom 1.-11. Lebensjahr angegeben. Wir haben diese Werte in der Abb.10 wiedergegeben. Die Mittelwerte unseres Patientenkollektivs haben wir ebenfalls eingetragen. Gleispach unterzog die Harn-einer enzymatischen Hydrolyse sowohl mit β -Glukuronidase als auch Arylsulfatase sowie einer sauren Hydrolyse und kontinuierlicher Ätherextraktion. Dies könnte einer der Gründe sein, daß fast alle unsere Mittelwerte unter den von Gleispach (1973) mitgeteilten liegen.

Abb.10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Preg-
nandiolausscheidung für einzelne Altersgruppen

$\bar{x} \pm s$
 n = Anzahl der Probanden $\left\{ \begin{array}{l} \text{entnommen von Gleispach (1973)} \\ \text{eigenes Patientenkollektiv} \end{array} \right.$
 — = Mittelwerte
 (n) = Anzahl der Probanden

Pregnan-
diol
[$\mu\text{g}/\text{die}$]

300

280

260

240

220

200

180

160

140

120

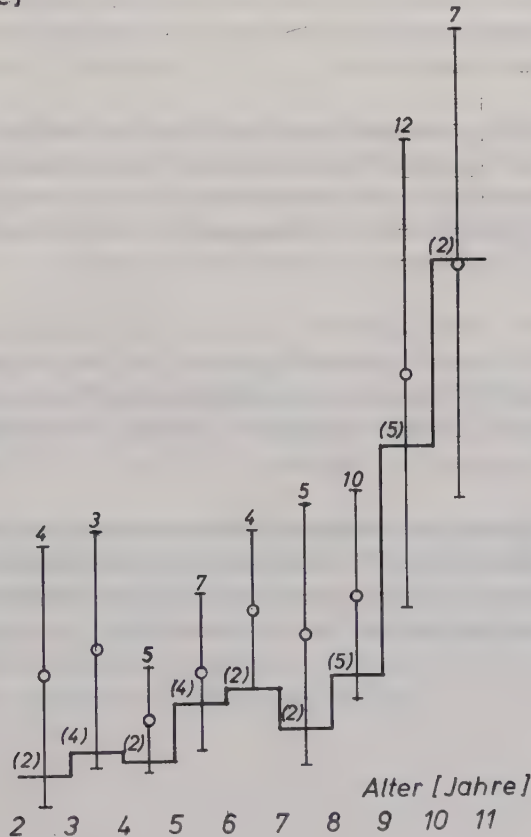
100

80

60

40

20



§ 10 Die Pregnanoliolausscheidung bei Ovarialtumoren

"Von den eine Pseudopubertas praecox auslösenden Ovarialtumoren sind die Granulosazelltumoren am häufigsten. Sie sind meist einseitig, in diesem Alter wenig maligne und variieren von Erbsengröße bis Kindskopfgröße. Histologisch findet man zwischen mehr oder weniger stark luteinisierten Granulosa- und Thekazelltumoren alle Übergangsformen. Klinisch handelt es sich um scheinbar gesunde Mädchen, bei denen rasch nacheinander alle sekundären Geschlechtsmerkmale auftreten.

Die Östrogenausscheidung im Urin ist zum Teil sehr stark erhöht, zum Teil entspricht sie aber normalen Pubertätsverhältnissen. Die 17-Ketosteroide sind meist leicht erhöht. Der Nachweis von Pregnanliol deutet auf einen luteinisierten Tumor hin." (A. Prader)

Über erhöhte Ausscheidungswerte von Pregnanliol im Urin bei Fällen von Granulosa-Thekazelltumoren berichten u.a. Seckel u. Plotz, Zangeneh u. Kelley, Iturzaeta et al. und Langecker u. Damrosch.

Bei unserem Falle eines Ovarialtumors handelte es sich um ein Mädchen (Nr.11 in Abb.1) im Alter von 6 Jahren und 4 Monaten. Es wies eine seit 3 Monaten bestehende zyklische Blutung im Abstand von 28 Tagen auf.

Klinisch bot das Mädchen Mamme beidseits mit Brustdrüsenkörpern von 9 cm Ø, ausgeprägte Pubes und Crines. Die kleinen Labien zeigten eine Hypertrophie. Das Lebensalter betrug 6 4/12, das Gewichtsalter 9 10/12, das Längenalter 9 Jahre. Das Ossifikationsalter war mit 11 11/12 Jahren stark beschleunigt. Rektal war rechts ein Tumor zu tasten. Der Test auf Gonadotropine war negativ.

Nach der Ovariectomie rechts wurde histologisch ein Cyst. Granulosazelltumor diagnostiziert.

Die Pregnandiolausscheidung im 24-Std.-Urin betrug vor der Operation 311 µg/die.

Da wir im letzten Abschnitt den Erwartungswert und die Standardabweichung der dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte in Abhängigkeit von der Körpergröße bestimmt haben, können wir nun exakt zeigen, daß dieser Wert erhöht ist.

Da klinische Normalwerte gesunder Personen meist stärkere Abweichungen von der Normalverteilung aufweisen, sollte man die 2,5%- und 97,5%-Schranken der Stichprobenverteilung als "klinische Grenzen" angeben (Elveback und Mitarbeiter 1970).

Der dekadische Logarithmus der Pregnandiolausscheidung bei unserem Falle Nr.11 beträgt $\log 311 = 2,493$. Dieser Wert ist deutlich erhöht, da er größer ist als $\bar{x} + 2s$ ($\bar{x}$ und s sind der Erwartungswert und die Standardabweichung des dekadischen Logarithmus der Pregnandiolausscheidung in µg/24-Std.; beide sind der Abb.7 in § 9 entnommen).

Für das Alter liegen der Erwartungswert und die zugehörige Standardabweichung bei $\bar{x} = 1,56$ und $s = 0,232$; für die Größe liegen der Erwartungswert und die zugehörige Standardabweichung bei $\bar{x} = 1,84$ und $s = 0,186$.

Damit wird auch durch unseren Fall gezeigt, daß es hormonaktive Granulosa-Thekazelltumoren gibt, die Progesteron produzieren.

§ 11 Darstellung der Pregnandiolausscheidung als Wachstumsvorgang

Die Funktion $y = c + k \cdot e^{dx}$ ($d \leq 0$) wird bereits seit der Mitte des 19. Jahrhunderts von Verhulst (zitiert bei D. Rash) zur Beschreibung des organischen Wachstums von Pflanzen und Tieren verwendet.

Das Anliegen dieses Kapitels besteht darin, zu zeigen, daß diese Funktion auch zur Beschreibung der Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpergröße im Prämenarchealter herangezogen werden kann.

Bei der Funktion $y = c + k \cdot e^{dx}$ erfordert die gleichzeitige Schätzung der Parameter c , k und d eine umfangreiche und komplizierte Rechenarbeit. Wir gehen deshalb von einer vereinfachten Wachstumsformel $y = k \cdot e^{dx}$ aus, d.h. wir nehmen an, daß in unserem Fall für den Parameter c gilt: $c = 0$.

Wir werden nun zeigen, daß die oben erwähnten Zusammenhänge tatsächlich durch diese vereinfachte Wachstumsfunktion beschrieben werden.

Durch die log. Transformation der Funktion

$$y = k \cdot e^{dx}$$

bekommen wir die Gerade

$$\log y = \log k + ax \quad \text{mit } a = d \cdot \log e$$

Diese Gerade haben wir im § 9 durch die Regressionsgerade für die Variablen Alter bzw. Körpergröße und die dekadischen Logarithmen der Pregnandiolwerte geschätzt. Die lineare Korrelation war in beiden Fällen sehr hoch. Im gleichen Kapitel haben wir auch schon die Parameter $\log k$ und a geschätzt.

Für die Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit vom Alter finden wir dann folgenden funktionalen Zusammenhang:

$$y = 7,0905 \cdot 10^{0,00935 \cdot x}$$

und für die Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit von der Körpergröße folgenden funktionalen Zusammenhang:

$$y = 0,1998 \cdot 10^{0,0188 \cdot x}$$

Die graphische Darstellung der Funktion geben wir in den Abbildungen 11 und 12 wieder.

Abb.11: Pregnandiolausscheidung ($\mu\text{g}/\text{die}$) in Abhängigkeit vom Alter (Monate)

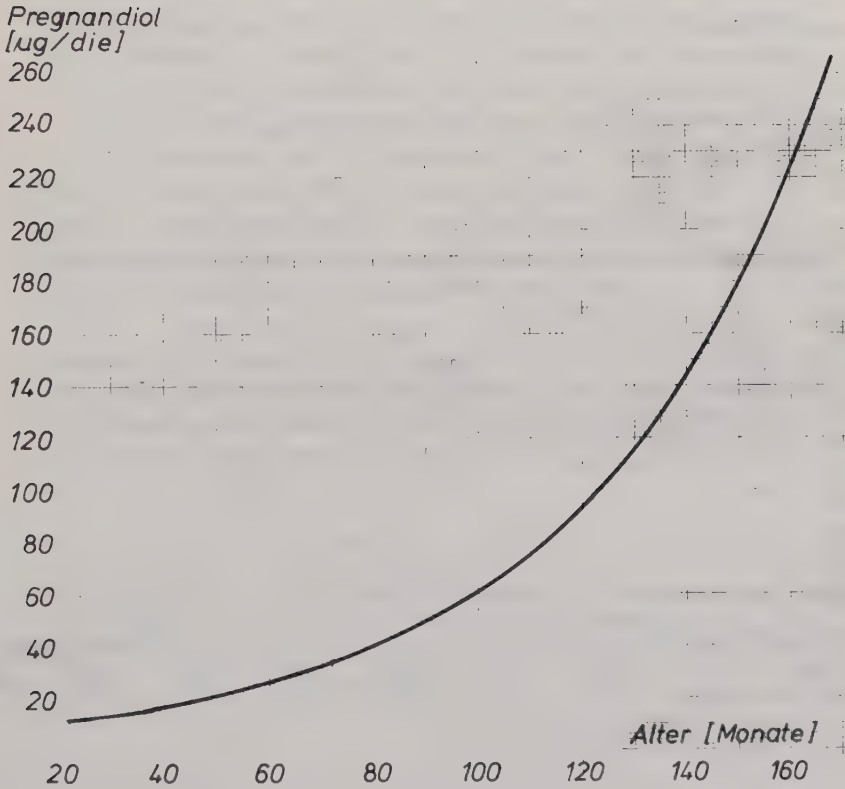
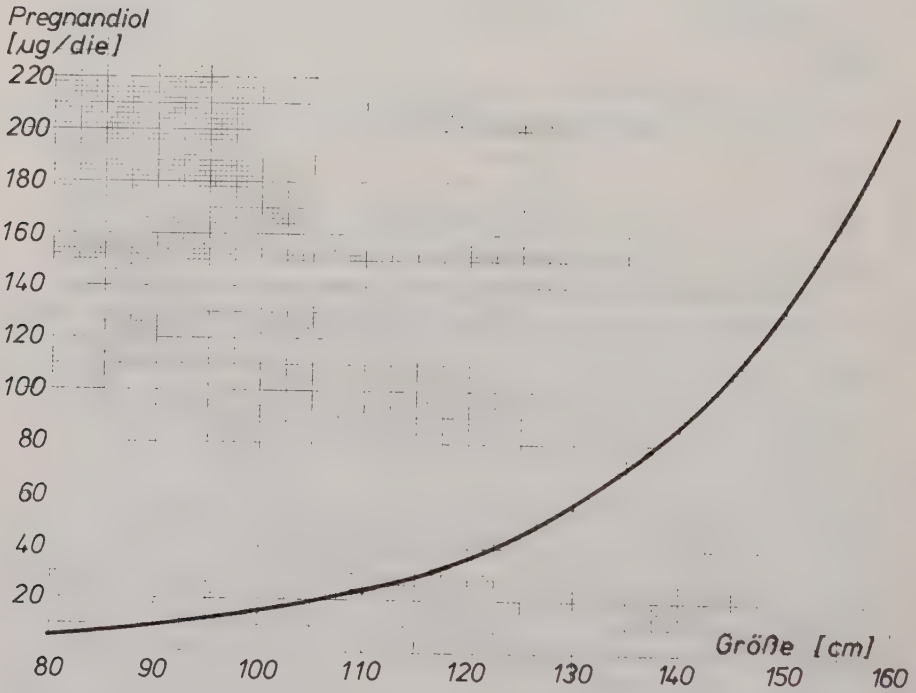


Abb.12: Pregnandiolausscheidung ($\mu\text{g}/\text{die}$) in Abhängigkeit von der Körpergröße (cm)



In der älteren Literatur konnte bei Kindern keine klare Beziehung zwischen den Pregnandiolausscheidungswerten im Urin und dem Lebensalter festgestellt werden.

Berger und Gleispach (1969) sowie Zamora et alii (1969) konnten zeigen, daß die Pregnandiolausscheidung im Urin bei Kindern in Abhängigkeit vom Lebensalter zunimmt. Gleispach (1974) erwähnt nicht explicit, daß zwischen Pregnandiolausscheidung und Alter bei Mädchen vor Eintritt der Menarche ein exponentieller Zusammenhang besteht. Aber diese Schlußfolgerung ergibt sich unmittelbar aus der in der Arbeit von Gleispach (1974) wiedergegebenen halblogarithmischen Darstellung der Pregnandiolausscheidung in Abhängigkeit vom Alter.

Auch wir haben gezeigt, daß die Pregnandiolausscheidung bei Mädchen im Prämenarchealter mit dem Alter exponentiell zunimmt, und haben die Form dieses exponentiellen Zusammenhanges genau beschrieben.

§ 12 Zusammenfassung

Auf gaschromatographischem Wege wurde die Pregnandiol-ausscheidung im 24-Std.-Urin bei 32 Mädchen bestimmt.

Ausgehend von den am Beginn unserer Arbeit diskutierten Problemen haben wir im Hauptteil folgende Ergebnisse gewonnen:

1. 11 klinisch gesunde Mädchen wurden zu einer Kontrollgruppe und 20 Mädchen mit der klinischen Diagnose Pubertas praecox, nicht jedoch Pseudopubertas praecox, zu einer Indexgruppe zusammengefaßt. Die Pregnandiol-ausscheidungswerte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Der Wert dieser Aussage wird möglicherweise dadurch geschwächt, daß einige der Mädchen mit der klinischen Diagnose Pubertas praecox zum Zeitpunkt der Urinuntersuchung mit Cyproteron-acetat behandelt wurden.
2. Bei einem Falle von Granulosazelltumor war die Pregnandiol-ausscheidung im 24-Std.-Urin stark erhöht.
3. Es wurden Normalwerte für die Pregnandiol-ausscheidung im 24-Std.-Urin angegeben.
4. Die Pregnandiol-ausscheidung im 24-Std.-Urin im Prämenarchealter wurde als Wachstumsvorgang dargestellt.

Literaturverzeichnis

- Berger, H., Fink, M., Fritz, H.J., Gleispach, H.,
Heidemann, P., Wolf, J.:
Normal values for the various 17-oxosteroid,
pregnanes and testosterone excreted in the
urine of healthy boys and girls.
Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 8 (1970) 354-360
- Berger, H., Fink, M., Fritz, H.J., Gleispach, H.,
Heidemann, P., Wolf, J.:
Gas-chromatographische Bestimmung der Androgen-
und Pregnanausscheidung bei gesunden Knaben und
Mädchen.
Chromatographia 2 (1969)
- Blunck, W., Bierich, J.R.:
Über Frühreife. I. Mitteilung. Physiologische
Grundlagen und Untersuchungsmethoden.
Mschr. Kinderheilk. 115 (1967) 463-467
- Blunck, W., Bierich, J.R., Bettendorf, G.:
Über Frühreife. III. Mitteilung. Idiopathische
Pubertas praecox, temporäre Frühreife und prä-
mature Thelarche.
Mschr. Kinderheilk. 115 (1967) 555-563
- Brandesky, G.:
Ovarialtumoren im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 115 (1967) 434-439

Cloutier, M.D., Hayles A.B.:

Precocious puberty.

Adv. Pediat. 17 (1970) 125-138

Donovan, B.T., Van Der Werff Ten Bosch, J.J.:

Physiology of puberty.

The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1965

Elveback, L.R., Guillier, C.R., Keating, F.R.:

Health, normality, and the ghost of Gauss.

J. Amer. Med. Ass. 211 (1970) 69-75

Fanconi, G.:

Über Störungen der Pubertät.

Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 337-343

Ferrier, P., Shepard, T.H., Knapp, Smith, E.:

Growth disturbances and values for hormone excretion
in various forms of precocious sexual development.

Pediatrics 28 (1961) 258-275

Gleispach, H.:

The urinary steroid excretion in girls during
puberty.

Horm. Metab. Res. 6 (1974) 325-329

Gleispach, H.:

Die Ausscheidung von 17-Oxosteroiden, Pregnanen
und von Testosteron im menschlichen Harn in Ab-
hängigkeit von Alter und Geschlecht

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11 (1973) 482-485

Gleispach, H.:

Angewandte Gaschromatographie
Perkin Elmer-Bodenseewerk 12 (1969)

Göbel, P., Cyran, J.:

Urinary pregnanediol and -triol of healthy persons
and in hirsutismus determined by gas chromatography.
Acta Endocr. 138 (1969) 89

Gupta, D., Zimprich, H.:

Steroid excretion patterns in three cases of idiopathic precocious puberty.
Helv. Paediat. Acta 21 (1966) 250-260

Helge, H.:

Frühreife
Mschr. Kinderheilk. 121 (1973) 636-646

Iturzaeta, N., Kenny, F.M., Sieber, W.:

Precocious pseudopuberty due to granulosa cell tumor in three girls.
Amer. J. Dis. Child 114 (1967) 29-35

Klopper, A.I., Mitchie, E.A., Brown, J.B.:

A method for the determination of urinary pregnandiol.
J. Endocr. 12 (1955) 209

König, A., Stubbe, P.:

Hormonanalytische Befunde bei verschiedenen Formen von Pubertas praecox.
Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 16 (1970) 270-271

Labhart, A.:

Klinik der Inneren Sekretion. 2. Aufl.,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971

Langecker, H., Damrosch, L.:

Der Stoffwechsel des Progesterons.
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie,
Band XXII/1, S. 45-351,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968

Lloyd, C.W.:

Precocious puberty of the female type.
J. Clin. Endocr. 15 (1955) 1518

Lorain, J.A., Bell, E.T.:

Hormone assays and their clinical application.
Third Ed., E & S Livingstone,
Edinburgh and London 1971

Marshall, W.A., Tanner, J.M.:

Variations in pattern of pubertal changes in girls.
Arch. Dis. Childh. 44 (1969) 291

Moll, H.:

Granulosazelltumor mit Symptomen einer Pseudo-
pubertas praecox bei einem vierjährigen Kind.
Mschr. Kinderheilk. 109 (1961) 506

Pennington, G.W., Dewhurst, C.J.:

Hormone excretion in premenarcheal girls.
Arch. Dis. Childh. 44 (1969) 629

Prader, A.:

Wachstum und Entwicklung

In: Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971

Ramos, F., Ruiz, J., Valverde, I., Vivano, F.:

Die diagnostische Bedeutung der Bestimmung von
Östrogenen und Pregnandiol im Urin.

Munch. med. Wschr. 13 (1968) 788-799

Rash, D.:

Elementare Einführung in die mathematische Statistik.

VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1968

Reiter, E.O., Kulin, H.E.:

Sexual maturation in the female.

Normal development and precocious puberty.

Pediatr. Clin. North Am. 19/3 (1972) 581-603

Root, A.W.:

Endocrinology of puberty.

I. Normal sexual maturation.

J. Pediatr. 83/1 (1973) 1-19

Root, A.W.:

Endocrinology of puberty.

II. Aberrations of sexual maturation.

J. Pediatr. 83/2 (1973) 187-200

Royer, P.:

La precocite isosexuelle.

Pediat. pract. 30 (1959) 287-297

Sachs, L.:

Statistische Auswertungsmethoden . 3. Aufl.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972

Seckel, H.P.G.:

Frühnormale Geschlechts-Entwicklung und Pubertas
praecox.

M Schr. Kinderheilk. 104 (1956) 165-170

Seckel, H.P.G., Plotz, E.J.:

Sexual precocity due to estrogen and progesterone-
producing organoid luteoma of the ovary.

Z. Kinderheilk. 76 (1955) 593-608

Sigurjonsdottir, T.J., Hayles, A.B.:

Precocious puberty. A report of 96 cases.

Amer. J. Dis. Child 115 (1968) 309-321

Slob, A., Winkel, P.:

Normal values for the urinary excretion of some
17-oxosteroids and pregnanediols in healthy male
adolescents.

Clin. Chim. Acta 44 (1973) 307-318

Tanner, J.M.:

Growth at Adolescence. 2nd ed.

Blackwell, Oxford 1962

Tanner, J.M.:

Growth and endocrinology of the adolescent.

In: Endocrine and genetic diseases of childhood,
p. 19. Ed. by L.I. Gardner.

Saunders, Philadelphia and London 1969

Tanner, J.M.:

Sequence and tempo in the somatic changes in puberty.

In: The control of the onset of puberty, p. 448.

Ed. by M.M. Grumbach, G.D. Grave and F.E. Mayer.

Wiley, New York-London-Sydney-Toronto 1972

Weber, E.:

Grundriß der Biologischen Statistik. 6. Aufl.

Gustav Fischer, Stuttgart 1967

Wilkins, L.:

The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.

Blackwell Scientific Publications, Oxford 1971

Zamora, E., Plattner, D., Curtius, H.-Ch.:

Determination of urinary pregnanediol, pregnanetriol and pregnanetriolone in normal children and adults by gaschromatography.

Acta Endocr. 62/2 (1969) 315-318

Zangeneh, F., Kelley, V.C.:

Granulosa-theca-cell tumor of the ovary in children.

Amer. J. Dis. Child 115 (1968) 494

Zurbrügg, R.P., Wagner, H.P.:

Interrelations between hormonally active tumors and sexual precocity.

Helv. Pädiatr. Acta 25 (1970) 99

Lebenslauf

Am 16. Februar 1945 kam ich als Sohn des Notars Dr. Franz Späth und seiner Ehefrau Therese, geb. Sailer, in Lauingen an der Donau zur Welt.

Die Volksschule besuchte ich in Lauingen, anschließend das Hum. Gymnasium in Dillingen a.d. Donau. Im Juli 1965 erhielt ich an dieser Schule das Reifezeugnis.

Nach einem Semester Naturwissenschaften studierte ich vom Sommer 1966 bis zum Frühjahr 1973 Medizin an der Universität München. Im Sommer 1973 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab.

In meiner Ausbildungszeit als Medizinalassistent habe ich bisher in der Internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Lauingen gearbeitet.

